

ACCESSION NUMBER: 1971:452824 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 75:52824  
 TITLE: Lyophilizing compositions for pharmaceutical preparations  
 INVENTOR(S): Blonde, Pierre  
 PATENT ASSIGNEE(S): Orsymonde S. A.  
 SOURCE: Ger. Offen., 16 pp.  
 CODEN: GWXXBX  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 2017373	A	19710422	DE 1970-2017373	19700411
FR 2036890	A5	19701231	FR 1969-11589	19690415 <--
FR 2036890	B1	19730112		
FR 2081586	A6	19711210	FR 1970-10548	19700324
FR 2081586	B2	19740322		
BE 748897	A	19700916	BE 1970-748897	19700414
NL 7005364	A	19701019	NL 1970-5364	19700414
NL 170919	B	19820816		
NL 170919	C	19830117		
GB 1310824	A	19730321	GB 1970-17995	19700415
US 3767807	A	19731023	US 1971-198996	19711115
US 3772430	A	19731113	US 1971-199012	19711115
JP 49030094	B4	19740809	JP 1972-8384	19720124
JP 50006532	B4	19750314	JP 1972-8385	19720124
US 3778510	A	19731211	US 1972-282832	19720822
US 3939260	A	19760217	US 1974-512926	19741007
NL 8200626	A	19820701	NL 1982-626	19820217
PRIORITY APPLN. INFO.:			FR 1969-11589	19690415
			FR 1970-10548	19700324
			FR 1969-40803	19691126
			NL 1970-5364	19700414
			US 1970-28550	19700414
			US 1970-92862	19701125

AB In order to improve the resolving capability of the lyophilized products in solvents, an auxiliary agent to promote lyophilization, increasing mech. strength and retarding the uptake of moisture during storage is added to the initial substance, prior to lyophilization. This agent may be one or more of the substances: polysaccharides, high-mol.-wt. polymers [preferably arabic gum, alginates, pectinates, poly(vinylpyrrolidone), polyethylene glycols, CM-cellulose], sol., edible and crystallizable ballast substances and dehydrating agents (lactose, glycine, mannitol, sorbitol, glucose, sucrose). Eventually also a mixt. producing foam or CO<sub>2</sub>, and a foam stabilizing agent (based on an ethylene oxide-propylene oxide-ethylene glycol block polymer) are also incorporated. Thus, a com. liver prepn. (I = 25), vitamin C and arginine asparagat were processed to lyophilized drug prepn. on applying various combinations of the abovelisted auxiliary agents, foam-producing and effervescent powders, foam stabilizers. The products were readily sol. in water.

=>



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

2.036.890

(21) N° d'enregistrement national :  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

69.11589

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

- (22) Date de dépôt..... 15 avril 1969, à 15 h 30 mn.  
(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. = « Listes » n° 48 du 31-12-1970.  
(51) Classification internationale (Int. Cl.).... A 61 k 27/00//F 26 b 5/00.  
(71) Déposant : Société Anonyme dite : ORSYMONDE, résidant en France (Paris).

Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, Ingénieurs-Conseils, 55, rue  
d'Amsterdam, Paris (8<sup>e</sup>).

- (54) Procédé pour la réalisation de formes pharmaceutiques déshydratées ou  
désolvatées par lyophilisation susceptibles soit de reprendre leur forme  
d'origine par apport de solvant, soit de se dissoudre rapidement et  
intégralement dans l'eau.

(72) Invention :

- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15<sup>e</sup>)

Il est bien connu que les produits lyophilisés ont toujours une structure fragile et de plus dans la plupart des cas sont extrêmement hygroscopiques.

Ces deux propriétés les rendent difficiles à manipuler dans une ambiance d'humidité normale et oblige à utiliser pour eux des conditionnements présentant une étanchéité absolue.

La présente invention a pour objet un procédé pour la réalisation de formes pharmaceutiques déshydratées ou désolvatées par lyophilisation, susceptibles soit de reprendre leur forme d'origine par apport de solvant, soit de se dissoudre rapidement et intégralement dans l'eau ; un tel procédé permet de pallier ces deux inconvénients ci-dessus décrits en utilisant des substances additionnelles capables de donner aux produits lyophilisés une résistance mécanique plus grande et de retarder la reprise d'humidité.

Ces adjuvants de lyophilisation doivent présenter des propriétés physiques telles que leur adjonction ne puisse nuire à la bonne marche de l'opération de lyophilisation. Elles ne doivent en effet pas abaisser le point de congélation de la matière à lyophiliser à un niveau tel qu'un dégel interviendrait au cours de l'opération.

Dans le cas où ces substances doivent être considérées comme des excipients à des formes pharmaceutiques, il est indispensable qu'elles présentent une neutralité complète d'action et une innocuité absolue.

Parmi les substances ne modifiant que peu ou pas le point de congélation de la matière à lyophiliser tout en augmentant la résistance mécanique des produits lyophilisés, on peut citer les suivantes :

a) des colloïdes et des polysaccharides à poids moléculaire élevé, et des hauts polymères susceptibles de donner des solutions colloïdales, tels que :

- gomme arabique
- alginates, pectinates
- polyvinylpyrrolidone
- polyéthylèneglycols
- carboxyméthylcellulose

b) des ballasts solubles, comestibles et cristallisables, tels que :

- lactose
- glycocolle
- 5 - mannitol
- glucose
- saccharose

Parmi ces derniers, le lactose qui, normalement, contient une molécule d'eau, perd celle-ci au cours de la lyophilisation et peut, de ce fait, jouer au sein du lyophilisat le rôle d'un déshydratant incorporé.

Des proportions harmonieusement calculées de ces substances ajoutées au sein de la solution de la matière à lyophiliser permettent d'obtenir un produit lyophilisé:

- 15 - consistant
- stable dans les conditions ambiantes normales
- entièrement soluble et dénué de toute toxicité.

Les variations de dosage de ces substances permettent d'obtenir tous les degrés dans la dureté et la solubilité du produit lyophilisé.

A un tel substrat, on peut incorporer des médicaments de toutes sortes :

- les uns solubles dans l'eau
- les autres insolubles et dispersés sous forme de
- 25 suspension colloïdale ou d'émulsions
- enfin, d'autres complètement insolubles.

Le produit lyophilisé obtenu peut être divisé mécaniquement en morceaux présentant une forme et un volume bien définis qui peuvent être emballés unitairement ou par groupe.

On obtient ainsi une forme pharmaceutique nouvelle qui peut se placer à côté des comprimés effervescents, entièrement solubles, tout en évitant l'adjonction d'une grande quantité d'un excipient alcalin, ou bien à côté des ampoules buvables présentant un avantage de prix de revient ou bien encore à côté

30 de toutes les formes liquides avec un avantage certain pour un dosage précis et une grande stabilité et une excellente conservation dans le temps.

35

Le procédé de fabrication comporte essentiellement l'addition d'une faible quantité d'eau au mélange des substances en poudre, cette opération se faisant à la température ordinaire et la pâte obtenue étant ensuite lyophilisée.

Si, par le procédé précédent, le produit obtenu était du fait du choix des proportions de constituants ou pour d'autres raisons trop liquide et qu'une séparation se fasse pendant le mélange, on congèlera en agitant sans arrêt et quand la consistance de pâte sera obtenue, on répartira sur les plateaux de l'appareil à lyophiliser préalablement refroidis.

Selon une variante, le produit à lyophiliser est mis sous la forme d'une mousse stabilisée.

On illustre l'invention par des exemples non limitatifs qui suivent.

Exemple 1 :

Dans cet exemple, on décrit la fabrication d'un médicament à base d'extrait de foie ; le même procédé peut s'appliquer à un nombre considérable de médicaments chimiques ou opothérapiques.

On part d'un extrait de foie pour préparations buvables du commerce I = 25 se présentant sous forme d'un extrait mou contenant 82 % de matières sèches.

On emploie des barquettes de lyophilisation parallélipipédiques de 5 cm x 5 cm x 3 cm formées dans une feuille d'aluminium d'une épaisseur de 50 microns.

La surface en contact avec l'air est donc de  $5 \times 5 = 25 \text{ cm}^2$ . Les barquettes numérotées de 1 à 5 sont remplies de la façon suivante :

N° 1 - Solution :

Extrait de foie I = 25 ..... 4 g

Eau q.s.p. .... 50 ml

N° 2 - Pâte homogène obtenue en triturant au mortier :

Glycocolle ..... 60 g

Gomme arabique en poudre ..... 1 g

Eau ..... 15 ml

N° 3 - La même pâte que 2, mais dans les 15 ml d'eau, on dissout 4 g d'extrait de foie.

N° 4 - La même pâte que 2 dans laquelle le glycocolle est remplacé par du lactose.

N° 5 - La même pâte que 4 à laquelle on a ajouté 4 g d'extrait de foie.

5. Le tableau I suivant résume la composition du contenu des barquettes avant lyophilisation et donne les poids nets secs du produit obtenu après lyophilisation.

TABLEAU I

10	Barquettes	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
	Extrait de foie	4 g			4 g	4 g
	Glycocolle		60 g		60 g	
	Lactose			60 g		60 g
	Gomme arabique		1 g	1 g	1 g	1 g
15	Eau	50 ml	15ml	15ml	15ml	15ml
	Poids après lyophilisation	2,30 g	61 g	61 g	63,30g	63,30g

Les conditions de températures et de pressions utilisées au cours de la lyophilisation sont données dans le tableau II (voir page 6).

Après la lyophilisation, les barquettes sont pesées à des intervalles d'abord rapprochés pendant les six premières heures et les reprises d'humidité sont exprimées sur le tableau III (voir page 8) en milligrammes d'eau reprise par le contenu des barquettes, la colonne voisine donnant le pourcentage d'eau dans le produit.

L'examen des résultats montre que dans les premières heures, la reprise d'humidité de l'extrait de foie dans le lactose (n° 5) ou dans le glycocolle (n° 4) est très faible par rapport à l'extrait lyophilisé (n° 1) puisque les 2,30 g d'extrait sec ne reprennent que 11 mg au bout de 4 h dans le lactose (\*\*) et 52 mg au bout de 4 h dans le glycocolle (x) alors que l'extrait lyophilisé (n° 1) avait repris 131 mg soit 5,7 % d'eau contre 0,153 % pour le mélange lactose + foie et 0,2 % pour le mélange glycocolle + foie.

Ceci montre que les produits très hygroscopiques sont protégés d'une reprise rapide d'humidité, ce qui permet de les manipuler sans prendre beaucoup de précautions et de plus leur faible teneur en eau leur assure une excellente conservation.

5 En outre, le lactose s'est révélé supérieur au glycérol.

Les mesures de résistance mécanique des lyophilisats ont été faites avec un pénétromètre à aiguille habituellement employé pour mesurer la dureté des comprimés. On applique sur la matière une force croissante sur une surface constante et

10 on mesure la force nécessaire à la rupture ou à l'enfoncement de l'aiguille.

Pour les produits n° 1 à n° 5 cités ci-dessus, les duretés suivantes ont été relevées :

n° 1 - trop faible, non mesurable

15 n° 2 - 5,5 à 7 kg

n° 3 - 8 à 12 kg

n° 4 - 2 à 3 kg

n° 5 - 6 à 7 kg

Dans une autre série d'essais, la gomme arabique a

20 été remplacée par chacun des excipients suivants. Les essais ont été faits en ajoutant à 250 g de lactose ou de glycérol la quantité de polymère indiquée ci-dessous :

	Polyéthylèneglycol	20 000	15 g
	Polyéthylèneglycol	6 000	15 g
25	Polyvinylpyrrolidone		10 g
	Carboxyméthylcellulose		2,5 g
	Alginate de Na		1,25g
	Guaranate AC 110		1,25g

Tous ces essais se sont révélés satisfaisants.

30 Une autre série d'essais a été faite en remplaçant le lactose et le glycérol par d'autres substances telles que : glucose, saccharose, mannitol, sorbitol, soit seules, soit mélangées aux deux précédentes. Les essais faits avec ou sans gomme arabique sont résumés sur le tableau IV suivant. Les

35 valeurs sont données en grammes.



TABLEAU II

Conditions de températures et de pressionsutilisées au cours de l'opération de lyophilisation

Temps en heures	0	2	3	4	5	6	20	22	24e	25	27	28	29	30	31	44	46
Tempé- rature de la matière en °C	+20°	+5°	0°	-4°	-24°	-30°	-24°	-22°	-15°	-1°	+22°	+25°	+27°	+28°	+30°	+44°	+37°
Pres- sions en mm de Hg	760	760	760	760	210 <sup>-1</sup>	210 <sup>-1</sup>	1310 <sup>-1</sup>	1310 <sup>-1</sup>	1310 <sup>-1</sup>	1310 <sup>-1</sup>	1310 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	3,10 <sup>-3</sup>	3,10 <sup>-3</sup>

T A B L E A U IV

5	Glycocolle	100				
	Mannitol		250		300	
	Saccharose			250		
	Glycose	250				250
10	Gomme arabique	15	15	15		
	Résultats	Passable	Bon	Passable	Bon	Bon

EXEMPLE 2

Cet exemple concerne, un médicament à base de vitamine C.

La vitamine C ne se lyophilise pas seule, mais se décongèle, quelles que soient les conditions de lyophilisation, en formant en surface un vernis sans solution de continuité qui s'oppose à la lyophilisation. Une des solutions préconisées est de créer de la mousse dans la masse afin de provoquer l'existence de canicules qui permettraient la lyophilisation, et également de mettre la vitamine C au dernier moment dans le mélange afin qu'elle ne se solubilise pratiquement pas.

Les essais portés sur les mélanges suivants :

- 1 - Lactose + Glycocolle + Gomme arabique.
  - 2 - Glycocolle + gomme arabique
- n'ont pas permis de dépasser la dose de 0,05g en Vitamine C, ceci quelle que soit la technique employée pour provoquer la mousse. Mais en utilisant le mélange :  
Glycocolle + Gomme arabique + R C 102 dans lequel le RC 102 (Pluronic F 68) sert de stabilisant de mousse, on a pu lyophiliser avec succès des doses de vitamine C de 0,100 - 0,250 - 0,500 g.

## TABLEAU III

## REPRISE EN EAU DES DIFFERENTS ECHANTILLONS EN FONCTION DU TEMPS

Poids du Lyophilisat	N° 1		N° 2		N° 3		N° 4		N° 5		*	**
	Foie seul	Glycocolle	Lactose	Glycocolle + foie	Lactose + foie							
2,30 g		61 g	61 g	63,3 g	63,3 g							
15 mn	20mg	0,87%	13mg	0,021%	20mg	0,031%	16mg	0,025%	7mg	3mg		
30 mn	34	1,48	23	0,038	37	0,058	27	0,042	14	4		
45 mn	45	1,96	30	0,049	51	0,072	36	0,057	21	6		
60 mn	55	2,4	36	0,059	60	0,09	44	0,070	24	7		
2h	94	4,1	58	0,095	59	0,145	68	0,107	34	9		
3h	112	4,9	68	0,112	71	0,17	82	0,129	39	11		
4h 15mn	131	5,7	78	0,128	86	0,20	97	0,153	52	11		
5h 30mn	153	6,65	88	0,144	100	0,24	116	1,183	64	16		
6h 15mn	164	7,1	92	0,151	102	0,26	126	0,20	73	24		
24h	249	10,9	108	0,178	154	0,45	235	0,37	177	81		
72h	317	13,8	114	0,188	165	0,61	334	0,52	273	169		

\* Reprise d'eau par l'extract de foie dans le glycocolle (n° 4 - n° 2)

\*\* R prise d'eau par l'extract de foie dans le lactose (n° 5 - n° 3)

T A B L E A U VFormules réalisées

Vitamine C	0,100 g	0,250 g	0,500 g
Glycocolle	1,100 g	1,100 g	1,100 g
Gomme arabique	0,06 g	0,06 g	0,06 g
RC 102 paillettes	0,05 g	0,05 g	0,05 g
Eau permutée	#0,3 ml	#0,3 ml	#0,3 ml
Pour un morceau de poids voisin	1,31 g	1,46 g	1,71 g

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la réalisation de formes pharmaceutiques déshydratées ou désolvatées par lyophilisation, susceptibles soit de reprendre leur forme d'origine par apport de solvant, soit de se dissoudre rapidement et intégralement dans l'eau et ayant une  
5 résistance mécanique améliorée et un retard à la reprise d'humidité, caractérisé en ce que l'on incorpore à la matière à lyophiliser un adjuvant de lyophilisation ou un mélange d'adjuvants choisis dans les classes suivantes :

a) des colloïdes, des polysaccharides et des polymères  
10 à poids moléculaire élevé, susceptibles de donner des solutions colloïdales, tels que la gomme arabique, les alginates, les pectinates, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, la carboxyméthylcellulose;

b) des ballasts solubles, comestibles et cristallisables  
15 et éventuellement déshydratants, tels que le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la matière à lyophiliser est un extrait de foie dissous dans l'eau, et les adjuvants de lyophilisation comprennent un mélange  
20 de gomme arabique et de glycocolle ou un mélange de gomme arabique et de lactose.

3. Procédé selon 2 caractérisé en ce que la matière à lyophiliser contient 4 parties en poids d'extrait de foie, 15 parties d'eau, 1 partie de gomme arabique et 60 parties de glycocolle  
25 ou de lactose.

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la matière à lyophiliser est de la vitamine C dissoute dans l'eau, et les adjuvants de lyophilisation comprennent un mélange de glycocolle et de gomme arabique, la matière à lyophiliser étant  
30 mise sous la forme d'une mousse et stabilisée par du "RC 102".

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la matière à lyophiliser contient 0,1 à 0,5 partie en poids de vitamine C, 0,3 partie d'eau, 1,1 partie de glycocolle, 0,06 partie de gomme arabique et 0,05 partie de stabilisant RC 102.  
35

6. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la matière à lyophiliser est un médicament.
7. Forme pharmaceutique nouvelle constituée par un lyophilisat contenant un médicament et un adjuvant de lyophilisation, obtenu selon les revendications 1 à 6, ayant une résistance mécanique améliorée et un retard à la reprise d'humidité.
- 5